

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Influence of background cardiovascular risk factors on VEGF inhibitor-related adverse vascular events in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective study

非小細胞肺癌患者における VEGF 阻害薬関連の心血管有害事象に対する
心血管リスク因子の検討：後方視的研究

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野
研究生 内藤 智之

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, volume 149, number 13,
page 12435-12442, October, 2023 掲載
DOI 10.1007/s00432-023-05092-4

悪性腫瘍において、血管新生は腫瘍の進展や転移に関与している。血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) は血管新生に中心的な役割を果たしており、非小細胞肺癌において、VEGF 阻害薬の有効性が示されている。本研究において申請者は、非小細胞肺癌患者において、心血管リスク因子が VEGF 阻害薬に関連した心血管事象に及ぼす影響について検討した。

2010 年 4 月から 2022 年 12 月までに三井記念病院にて、VEGF 阻害薬 (ベバシズマブまたはラムシルマブ) による治療を受けた非小細胞肺癌患者 118 例を対象に後方視的に検討した。診療録から VEGF 阻害薬投与時の患者背景 (年齢、性別、body mass index、喫煙歴、臨床病期、組織型、合併症の有無 : 高血圧、脂質異常症、糖尿病、脳血管障害、慢性腎臓病、心血管疾患) と VEGF 阻害薬関連の心血管事象のデータを収集し、治療開始時の心血管リスク因子と VEGF 阻害薬関連の心血管事象との関係性を検討した。

VEGF 関連心血管事象は 54 例 (46%)、VEGF 関連心血管事象による治療中止は 21 例 (18%) であった。VEGF 関連心血管事象は、男性 (56%vs 28%)、喫煙歴有 (52%vs 32%) および高血圧 (62%vs 32%)、脂質異常症 (62%vs 40%)、糖尿病 (68%vs 41%)、心血管疾患 (88%vs 43%) の既往がある患者にて有意に多かった。VEGF 関連心血管事象による治療中止は、高血圧 (30%vs 8%) と慢性腎臓病 (38%vs 15%) の既往患者で有意に多かった。VEGF 関連心血管事象は、心血管リスク因子が 3 つ以上の患者で、3 つ未満の患者よりも有意に多かった (63%vs 26%、 $p<0.01$)。VEGF 関連心血管事象による治療中止は、心血管リスク因子が 4 つ以上の患者で、4 つ未満の患者よりも有意に多かった (35%vs 14%、 $p=0.02$)。多変量解析において、男性 (ハザード比[HR] : 3.79、95%信頼区間[CI] : 1.13-12.71、 $p=0.03$)、高血圧 (HR : 5.09、95%CI : 2.04-12.70、 $p<0.01$)、VEGF 阻害薬 6 サイクル以上 (HR : 5.58、95%CI : 1.83-17.03、 $p<0.01$) は VEGF 関連心血管事象と関連し、高血圧 (HR : 4.51、95%CI : 1.49-13.66、 $p<0.01$) は VEGF 関連心血管事象による治療中止と関連していた。

本研究において、非小細胞肺癌患者における心血管リスク因子の数と VEGF 阻害薬関連の心血管事象の関連性を初めて明らかにした。高血圧の既往は、VEGF 関連血管事象と VEGF 関連心血管事象による治療中止の独立したリスク因子であった。心血管リスク因子を 3 つ以上有する患者に VEGF 阻害薬を使用する際には、VEGF 関連心血管事象の発症に注意する必要がある。

第二次審査では、心血管事象の判定基準、performance status と心血管事象の関係、心血管事象発症患者における VEGF 阻害薬の有効性、心血管事象発症を予測するモデル、肺癌以外の他癌腫における過去の報告、などに関する幅広い質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られた。

本研究は、非小細胞肺癌患者における VEGF 阻害薬の心血管事象に関して詳細に検討し、今後の VEGF 阻害薬の最適使用に向けて臨床的に有用な意義のある論文と考えられた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。